

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-145083

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 D 471/04
A 61 K 31/415

31/435

C 07 D 487/04
491/052

識別記号

1 0 5
A A H
A B E
A C L
A E C
1 3 8

庁内整理番号

6664-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)6月29日

7169-4C

7169-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 縮合イミダゾール誘導体

⑯ 特 願 昭60-285181

⑰ 出 願 昭60(1985)12月18日

⑱ 発 明 者 松 尾 浩 中津市大字金手42-1-7
⑲ 発 明 者 瀬 戸 口 信 郎 福岡県築上郡吉富町小犬丸510
⑳ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪市東区平野町3丁目35番地
㉑ 代 理 人 弁理士 高宮城 勝

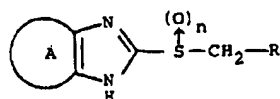
明 細 書

1. 発明の名称

縮合イミダゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



で表わされる縮合イミダゾール誘導体またはその酸付加塩。

式中、イミダゾール環と縮合している環Aは置換基として低級アルキル、低級アルカノイル、オキシの少なくとも1個を有していてもよいベンゾピラン環、ベンゾチオピラン環、テトラヒドロキノリン環またはインドリン環を、Rは置換基としてハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノを有していてもよいフェニル

またはビリジルを、nは0または1を示す。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は新規かつ医薬として有用な縮合イミダゾール誘導体に関する。

(従来技術)

ある種のベンズイミダゾール誘導体が胃酸分泌抑制作用を有することは知られており、中でも特開昭54-141783号公報に記載されている5-メトキシ-2-(2-(4-メトキシ-3,5-ジメチル)ビリジルメチルスルフィニル)ベンズイミダゾール(一般名をオメプラゾールという。)が抗潰瘍剤として開発が進められている。

(発明が解決しようとする問題点)

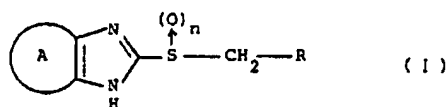
本発明者らは医薬として有用な作用を有する化合物を開発することを目的とし、これら縮合イミダゾール骨格に着目して鋭意検討を行なった。

(問題を解決するための手段)

その結果、本発明者らはカリウム依存性アデノ

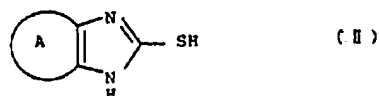
シントリホスファターゼ ($H^+ - K^+ ATP$ アーゼ) を特異的に阻害する作用のほかに、鎮痛作用、抗炎症作用などの薬理作用を有する新規な縮合イミダゾール誘導体を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式



で表わされる縮合イミダゾール誘導体またはその酸付加塩に関する。

式中、イミダゾール環と縮合している環Aは置換基として低級アルキル、低級アルカノイル、オキシの少なくとも1個を有していてもよいベンゾピラン環、ベンゾチオピラン環、テトラヒドロキノリン環またはインドリン環を、Rは置換基としてハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノを有していてもよいフェニル



で表わされる化合物と一般式



(式中、Xはハロゲン原子を示す。)

で表わされる化合物とを溶媒中、塩基の存在下に反応させる方法。

反応は10～200℃、好ましくは60～110℃で、1分から120時間、好ましくは20分から6時間で進行する。用いられる溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、ジエチレングリコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒もしくは水またはこれらの二種以上の混合溶媒が、また塩基としては炭

またはビリジンを、nは0または1を示す。

一般式(I)の記号を定義により説明すると、低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど、低級アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなど、低級アルカノイルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、パレリルなど、ジ低級アルキルアミノとはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジ第3級ブチルアミノなど、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素などを意味する。

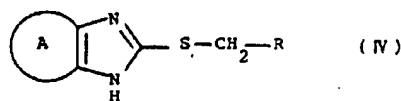
本発明において、一般式(I)の化合物は以下に示す方法により製造することができる。

(1) 一般式

- 以下余白 -

酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミンまたはビリジンなどがあげられる。

(2) 上記のようにして得られた一般式



で表わされる化合物を酸化反応に付す方法。

反応はジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロメタン、テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類もしくは水、またはこれらの二種以上からなる混合溶媒中、-70℃から80℃、好ましくは-10℃から30℃の範囲内で1分から72時間、好ましくは30分から3時間で

進行する。用いる酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酸化ベンゾイルなどの過安息香酸類、過酢酸などの脂肪酸過酸化物または第3級ブチルヒドロ過酸化物、過酸化水素などの過酸化物があげられるが、安全性が高いという点において、*m*-クロロ過安息香酸が好ましい。酸化剤の使用割合は一般式(IV)の化合物に対し1.0~1.3倍モル量が良い。

このようにして得られた一般式(I)の化合物は常法により無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩など)または有機酸塩(フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩など)とすることができる。

(作用および発明の効果)

本発明の化合物はカリウム依存性アデノシントリホスファターゼ阻害作用、鎮痛・抗炎症作用を有し、抗潰瘍剤、鎮痛・抗炎症剤などの医薬として有用である。

本発明の化合物を前述の医薬として用いる場合、

ソプロバノールを加え結晶化させる。結晶を濾取後、イソプロパノールから再結晶すると、融点177~181℃の2-((3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ)ピラノ(3,2-e)ベンズイミダゾール6.4gが得られる。

実施例2

2-((3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ)ピラノ(3,2-e)ベンズイミダゾール4.9gをクロロホルム100mlに溶解し、これに*m*-クロロ過安息香酸3.7gを-14℃から-10℃で徐々に加え、同温度で20分間攪拌する。反応液を冷炭酸カリウム水溶液に注入し、クロロホルム層を分取し、炭酸カリウムにて乾燥後、減圧留去する。残渣にイソプロパノールを入れ結晶化させる。結晶を濾取後、乾燥すると、融点168~170℃(分解)の2-((3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル)ピラノ(3,2-e)ベンズイミダゾール3.6gが得られる。

上記実施例と同様にして、さらに次の化合物が

それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、用いる化合物によっても異なるが、経口投与の場合、通常成人1日あたり1~1000mg程度である。

(実施例)

次に本発明を実施例をあげて具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されないものであることは言うまでもない。

実施例1

2-メルカプトピラノ(3,2-e)ベンズイミダゾール8.1g、水酸化ナトリウム3.4gおよび水100mlを混合し、この混合液に2-クロロメチル-3-メチルビリジン塩酸塩7.6gを加え、室温で1時間攪拌する。反応液にクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、水洗し、炭酸カリウムにて乾燥後、減圧にて濃縮する。残渣にイ

合成される。

③ 2-((3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ)ピラノ(2,3-f)ベンズイミダゾール、融点141~145℃

④ 2-((3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル)ピラノ(2,3-f)ベンズイミダゾール、融点149~152℃(分解)

⑤ 2-((3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン、融点101~104℃

⑥ 2-((3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン、融点174~179℃

⑦ 2-((3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン、融点120~

123℃

- ⑧ 2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン、融点196~199℃(分解)
- ⑨ 2-[(3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ]-8,8-ジメチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン、融点119~122℃
- ⑩ 2-[(3-メチル-2-ピリジルメチル)スルフィニル]-8,8-ジメチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン、融点224~228℃
- ⑪ 2-(2-(2-クロロベンジル)チオ)-8,8-ジメチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン、融点229~230℃

ニル)チオピラノ(2,3-f)ベンズイミダゾール

- ⑫ 2-(4-ジメチルアミノベンジルチオ)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン
- ⑬ 2-(4-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン

特許出願人 吉 富 製 薬 株 式 会 社

代理人 弁 理 士 高 宮 城 勝

- ⑭ 5-アセチル-2-[(3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ]-6,7-ジヒドロピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール、融点235~238℃
- ⑮ 5-アセチル-2-[(3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-6,7-ジヒドロピロロ(2,3-f)ベンズイミダゾール、融点201~202℃(分解)
- ⑯ 2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン
- ⑰ 2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-イミダゾ(4,5-g)キノリン
- ⑱ 2-(2-ジメチルアミノベンジルチオ)チオピラノ(2,3-f)ベンズイミダゾール
- ⑲ 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィ